

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-152413

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/02
9/06
9/10
9/70
47/00

識別記号

庁内整理番号

6742-4C
6742-4C
6742-4C
6742-4C
6742-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)8月10日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑭ 発明の名称 メントールにより経皮性薬剤放出の強化を行なった局所用組成物

⑮ 特 願 昭59-267294

⑯ 出 願 昭59(1984)12月17日

優先権主張 ⑰ 1983年12月22日 ⑱ 米国(U S) ⑲ 564654

⑳ 発 明 者 アンドリュウ・ジョー アメリカ合衆国ニューヨーク州12904、ブラッツバーフ、
ジ・ツーク レキシントン・アベニュー17番

㉑ 出 願 人 アメリカン・ホーム・アメリカ合衆国ニューヨーク州10017、ニューヨーク、サ
プロダクツ・コーポレード・アベニュー685番
イシヨン

㉒ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

メントールにより経皮性薬剤放出の強化を行
なした局所用組成物

2. 特許請求の範囲

(1)有効量の全身性活性を有する水溶性または可
溶化薬剤、経皮移動強化剤のメントールおよび少
なくとも1種の前記メントールに対する医薬上許
容される溶媒または可溶化剤を含む医薬上許容さ
れる賦形剤からなることを特徴とする哺乳動物に
対して生理的に活性な薬剤を経皮放出するための
局所用組成物。

(2)メントールが、組成物の約4重量%〜約16
重量%である前記第(1)項の組成物。

(3)医薬上許容される賦形剤が、少なくとも1つ
の医薬上許容される薬剤に対する溶媒を含有する
前記第(1)項の組成物。

(4)薬剤およびメントールの各々に対する溶媒が、
少なくとも部分的に、互いに混和しうる量使用さ
れる前記第(3)項の組成物。

(5)有効量の全身性活性を有する水溶性または可
溶化薬剤、経皮移動強化剤のメントールおよび医
薬上許容される賦形剤を、哺乳動物の皮膚または
膜の実質的に同じ部分に局所適用することの特徴
とする哺乳動物の皮膚および膜を通しての生理活
性剤の移動を強化する方法。

(6)該薬剤および該経皮移動強化剤のメントール
を、哺乳動物に連続的に供給する前記第(5)項の方
法。

(7)該薬剤および該経皮移動強化剤のメントールを哺
乳動物に同時に供給する前記第(5)項の方法。

(8)メントールが賦形剤中に溶解しうる前記第(5)
項の方法。

(9)メントールが賦形剤中に溶解し、薬剤が少な
くとも部分的に賦形剤中に溶解しうる前記第(5)項
の方法。

(10)薬剤およびメントールの各々が別個の可溶化
組成物に含まれ、該組成物が、実質的に互いに他
の該組成物と混和し得、かつ、該組成物の少なく
とも1つが医薬上許容される賦形剤を含有する前

記第(5)項の方法。

(1)少なくとも1つのドラッグレザバー手段中に含まれる有効量の全身活性を有する水溶性または可溶化薬剤、ドラッグレザバー手段と分離したメントールレザバー手段、メントールマトリックス手段および接着手段、からなる群より選ばれたメントール放出手段中に含まれる経皮移動強化量のメントール、メントール可溶化手段ならびに投与形態を哺乳動物に付着させるための固定手段からなることを特徴とする哺乳動物に対して生理的に活性な薬剤を経皮放出するための単位経皮投与形態。

3.発明の詳細な説明

発明の分野

本発明は、経皮的移動強化量のメントール、薬剤および賦形剤からなる哺乳動物の皮膚または膜を通しての、生理的に活性な薬剤の経皮的移動を強化するための組成物および方法に関する。

発明の背景

生理的に活性な薬剤の新規なまたは改良された

効であるが、少量の薬剤が患者に摂取または吸収される。にもかかわらず、このような経皮システムの実施可能性および実際の成功は、従来、低い投与レベルにおいて有効な薬剤および／または比較的限られた水溶性を有する薬剤に限定されてきた。かかる限定は、動物の皮膚および膜組織の単数または複数の外部層およびかかる経皮投与形態の適用に関して有効に利用できる身体部位が限定されるところから生ずる大きな障壁によりもたらされると考えられる。

経皮的放出の効用性をより多くの薬剤について拡張し、動物の皮膚および膜により存在する障壁を克服するため、さまざまな努力がなされてきた。こうした努力の大部分、少なくとも経皮的な薬剤放出機構を採用したものは、該機構から前記の障壁中およびこれを通過する薬剤の拡散の増加に集中している。また、他の努力は、障壁自体の透過性または経皮的吸収能を改善することをより特別な目的としている。

これらの試みのうちには、幾分成功したと報告

投与形態および放出手段の開発は、従来ならびに将来に亘り、既存のおよび新規な薬剤についての研究課題である。非常に多くの場合、個々の薬剤投与では、副作用のない有効かつ安全な治療血中レベルを実際に生ずるに必要な量以上の薬剤を与えている。この様に治療上過剰な投与量が用いられる理由は幾つもあるが、なかでも、投与形式、胃腸管中における薬物の代謝、薬物の完全吸収（生物学的利用能）および吸収部位にもとづくものが挙げられる。

他の懸念としては、さらに患者の要望にこたえ、かつ便利であるところから、持続放出投与形態および放出手段の使用が増加している。

最近、経皮的な薬剤投与システムに関する研究が増加し、その結果、数多くの市販品、特にニトログリセリン投与用のものができている。かかるシステムにおいては、明らかに、持続放出性投与形態固有の利点が得られ、かつ、経口投与における薬剤の急速な代謝の問題が回避される。これと同時に、多量に経口投与されたと同等に治療上有

されているものもあるが、しばしば用いられる薬剤では、望ましくない全身性の副作用ならびに、適用部位における組織の損傷および刺激を引き起こす。

経皮的な薬剤放出に対して浸透強化剤として作用すると報告されている薬剤には、米国特許第3,551,554号に開示のジメチルスルホキシド、米国特許第3,895,238号、第3,952,099号および4,046,886号に開示のスクロース脂肪酸エステルとスルホキシドまたは酸化リンとの組合せ、ならびに米国特許第3,989,816号、第4,316,893号および第4,405,616号の対象である1-置換アザシクロアルカン-2-オン類が挙げられる。

発明の概要

本発明は、哺乳動物に対して生理的に活性な薬剤の経皮的放出に関して有用な組成物に関する、さらに詳細には、本発明は、局所的に適用され、全身的に活性な薬剤、および特に水溶性であるか、あるいは誘導体を用いることにより、または組成

物において適切な pH、緩衝液、溶媒および賦形剤を選択することにより水溶性とされ得る薬剤の経皮移動を強化する組成物および方法に関する。従つて、本発明の組成物は、少なくとも1つの全身性活性を有する水溶性または可溶化薬剤、経皮的移動強化量のメントール、およびメントールが溶解し得る医薬上許容される賦形剤（ビヒクル）からなる。

さらに本発明の他の態様は、哺乳動物の皮膚および膜内への、およびこれらを通じた生理的に活性な薬剤の移動を強化する方法に関する。該方法は、有効量の全身性活性を有する水溶性または水溶化可能な薬剤、経皮移動強化量のメントールおよび医薬上許容される賦形剤を哺乳動物の皮膚または膜の実質的に同一部分に局所的に塗布または適用することからなる。

本発明のさらに他の具体例としては、哺乳動物に対して生理的に活性な薬剤の経皮的放出用単位投与形態がある。該投与形態は、少なくとも1つのドラッグレザバール手段に含まれる有効量の全身

剤からなる医薬上許容される少なくとも1種の賦形剤からなる。

本発明において、有効量の薬剤とは、経皮投与にもとづく治療用量を生ずるに必要な量の薬剤を意味する。かかる薬剤量は、他の因子のうち所望の生理学的効果、投与頻度、薬剤および皮内代謝、薬剤の半減期ならびにメントールおよびおそらくは組成物に用いられている他の経皮移動強化剤の量に依存して変化する。

前記のごとく、該組成物中には、経皮移動強化量のメントールが含まれる。通常、ほとんどの薬剤について、かかる量は、組成物に対して約4～約16重量%の範囲である。

本発明の組成物は、さらに、少なくとも1つの前記メントールに対する医薬上許容される溶媒または可溶化剤を含む医薬上許容される賦形剤からなる。また、組成物中の賦形剤は、少なくとも1つの前記薬剤に対する溶媒または可溶化剤である医薬上許容される溶媒も含有するのが好ましい。本発明の薬剤およびメントールの各々に対する溶

性活性を有する水溶性または水溶化可能な薬剤、メントール放出手段に含まれる経皮移動強化量のメントール、メントール可溶化手段、および該投与形態を哺乳動物に取附けるための固定手段からなる。

発明の詳細

メントールは、天然のペパーミントまたは他のミントオイルから得られるか、あるいは合成的に調製される第二級アルコールである。メントールはその鎮痛性、局所麻酔性および止痒性のために、種々の医薬製剤の成分として多くの用途がある。

本発明者は、メントールが、哺乳動物において全身性活性を有する薬剤の経皮移動を増進する作用を有することを見出した。

すなわち、本発明は、哺乳動物に対して生理的に活性な薬剤の経皮放出のための局所性組成物を提供するものであつて、該組成物は、有効量の全身性活性を有する水溶性または水溶化可能な薬剤、経皮移動強化量のメントール、および前記メントールに対する医薬上許容される溶媒または可溶化

媒または可溶化剤は、同一であつても異なつていてもよい。いずれの場合も、薬剤およびメントールに各々に対する溶媒または可溶化剤は、その使用量において少なくとも部分的に相互に溶解または混和し得るのが好ましい。薬剤およびメントール各々に対する溶媒または可溶化剤は、その使用量において、完全に相互に溶解または混和し得るのが最も好ましい。また、医薬上許容される賦形剤は、緩衝液、中和剤、pH 調節剤、粘度上昇剤または調節剤、ゲル形成剤、乳化剤、界面活性剤、ポリマーなどを含む局所用医薬組成物の製剤に有用な他の医薬上許容される賦形剤を含有してもよい。

本発明の医薬上許容される賦形剤を含む溶媒または可溶化剤の例としては、グリセリン、プロピレングリコール、イソプロパノール、エタノール、種々のポリエチレングリコール、エチレングリコールおよびプロピレングリコールのプロツクポリマー、アセチル化モノグリセリド、ラノリン、鉱油、水、水性緩衝液などの1種またはそれ以上

の物質が挙げられる。

哺乳動物の皮膚または膜に投与するための本発明の組成物は、クリーム、ローション、ゲル、軟膏、坐剤、スプレー、エアゾルなどの種々の形態をとつてよい。

他の具体例においては、本発明は、全身性の活性剤を連続的に、あるいは経皮移動強化量のメントールと組み合わせて、経皮投与により、該薬剤による治療を必要とする哺乳動物を処理する方法を包含する。該方法は、有効量の全身性活性を有する水溶性または可溶性薬剤、経皮移動強化量のメントールおよび医薬上許容される賦形剤を哺乳動物の皮膚または膜の実質的に同一の部位に局所的に適用することにより行なわれる。したがって、本発明の方法は、前記のごとく哺乳動物の皮膚および膜を通しての生理的に活性な薬剤の移動を強化するための方法として用いることもできる。いずれの場合においても、本発明組成物の投与、本発明組成物からなる単位経皮投与形態の投与、または本発明の経皮移動剤および薬剤の連続投与を、

前記哺乳動物に対して直接適用するか、または前記経皮移動剤および薬剤各々の同一または異なつた放出手段を有する本発明の単位経皮投与形態に行なうことにより本発明方法は、実施される。

本発明の単位投与形態は、前記のごとく、少なくとも1つのドラッグレザバー手段に含まれた全身活性を有する水溶性または可溶性薬剤からなる。前記ドラッグレザバー(reservoir)手段は、薬剤を含浸させたパッドまたはスポンジ、薬剤または薬剤組成物を含有する高分子マトリックス、薬剤のゲル製剤(または幾分構造的な結合性を有する他の製剤)、薬剤が透過できかつ哺乳動物の皮膚または膜に適用可能な壁を有する容器に入れた組成物または薬剤の溶液、各マイクロレザバー、レザバー層およびこれらの種々の変形体中または全体に均質に該薬剤または薬剤組成物を含有した多数の分離したマイクロレザバー室および他のレザバー体などのごとき種々の形態をとり得る。

単位投与形態は、本発明の他の具体例と同様に、さらに、経皮移動強化量のメントールを含有する。

単位投与形態において、メントールは、メントール放出手段中に含まれ、該手段は、前記ドラッグレザバー手段、分離したメントールレザバー手段および一体となつたメントールレザバー手段のいずれかから選択し得る。一体メントールレザバー手段は、一定量のメントールを固定手段とともに、例えば接着層中に含むものとして定義される。

メントール可溶性手段、および哺乳動物に対して投与形態を取着けまたは接触を維持するための固定手段もまた本発明の単位投与形態に含まれる。該メントール可溶性手段は、メントールが溶解または可溶化し得、さらには薬剤の溶媒あるいは薬剤または薬剤組成物と混和し得る、医薬上許容される賦形剤を含む。このようにメントール可溶性手段は、メントールが溶解性であるかまたは内部で可溶化し得、かつ該薬剤または薬剤組成物が互いに溶解または混和し得る限り、メントール、該薬剤を用いて、および/または本発明の投与単位内の分離したレザバーまたはアポ剤中において配合され、哺乳動物の皮膚または膜を通しての移動

を行なう。該固定手段は、接着剤、「ベルクロ(velcro)」接着テープ等のついたベルト、伸縮性バンド、または対象哺乳動物に単位投与形態を確実に取着け得る他の装置から選択される。

実施例

本発明を、以下の実施例により、さらに詳しく説明する。

実施例1-4において、ヌードマウスの皮膚を用いた *in vitro* 経皮移動テストは、つぎの様にして行なつた。新らしく切り取つたヌードマウスの皮膚を開口部が6 cmの拡散セルにかぶせる。試験配合物をまず直径1インチの円形の薄いレーヨン不織布に、通常、皮膚1 cmにつき約20 μg以上に当る量含浸させる。該含浸布を皮膚の外側、即ち表皮に適用する。一方、皮膚の内側、即ち組織側は、約37℃に保持し通気攪拌した大量のリンゲル注射液にさらす。試料を該攪拌溶液から時間をあけてとり出し、薬剤含量を検査する。経皮移動した薬剤の総量を、薬剤(μg)/露出皮膚(cm)で表わした。

実施例 1

プロプラノロール塩酸塩を含有する以下の配合物を調製した。

成 分	配 合 量 (重量%)	
	A	B
プロプラノロール塩酸塩	55.6	29.6
グリセロール	26.6	47.8
プロピレングリコール	—	8.1
メントール	17.8	—
n-デシルメチルスルホキシド	—	3.8
スクロースモナレート	—	10.7

配合Aの混合物は、加熱すると透明な均質液体になるが、冷却下結晶化しながら固化した。配合Bは、米国特許第3,952,099号および第4,046,886号に記載の方法に従って調製した。2枚の円形不織布を各配合物に浸し(各々、 A_1 、 A_2 および B_1 、 B_2 で示す)、ヌードマウスの皮膚を通る経皮薬剤移動を試験した。

製 剤	A_1	A_2	B_1	B_2
表皮に適用した製剤中の薬剤量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	10.95	8.83	5.17	5.83
薬剤の皮膚通過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
2時間後	0.01	0.003	0.004	0.005
4時間後	1.05	0.20	0.02	0.03
6時間後	1.49	0.91	0.06	0.06
9時間後	8.27	2.83	0.18	0.12
12時間後	8.83	3.48	0.37	0.18
22時間後	9.20	4.93	1.31	0.50

メントール製剤は、対照製剤よりもかなり高い移動量を生じた。この差は、繰り返し試験においてみられる異なる皮膚間における差よりも大きかった。

実施例 2

複合エストロゲン含有する製剤を調製した。米国薬局方第20版記載の方法に従ってテストした場合、1gにつき324 μg の複合エストロゲンを含有する複合ウマエストロジェンの精製

乾燥濃縮物を用いた。天然エストロジェンのこの混合物の主成分は、硫酸エストロンナトリウム(約54%)、硫酸エクイリンナトリウム(約29%)および硫酸ジヒドロエクイリン(約13%)である。以下に重量%で示した配合成分を合し、加温および攪拌すると懸濁琥珀色溶液が得られた。

処 方	C	D	E
複合エストロゲン乾燥濃縮物	4.1	4.1	5.0
プロピレングリコール	64.3	64.1	64.9
イソプロパノール	16.1	12.0	8.1
水	15.5	15.8	13.9
メントール	0	4.0	8.1

2枚の円形不織布に、複合エストロゲンを2~3 μg 含有するよう各処方剤を含浸させた。経皮性浸透テストのため、これらを、ヌードマウスの皮膚(露出表面6 cm^2)に適用した。繰返し試験の平均値を、露出皮膚表面1 cm^2 あたりの移動エストロジェンの μg 数で示した。

	C	D	E
硫酸エストロンナトリウムの皮膚通過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
2時間後	0	0	2
4時間後	0	1	32
6時間後	0	7	101
13時間後	0	46	164
22時間後	0	99	223
硫酸エクイリンナトリウムの皮膚通過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
2時間後	0	0	0.6
4時間後	0	0.2	13
6時間後	0	3	44
13時間後	0	19	84
22時間後	0	44	103
硫酸ジヒドロエクイリンナトリウムの皮膚通過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
2時間後	0	0	0.3
4時間後	0	0.2	7
6時間後	0	2	25
13時間後	0	11	45
22時間後	0	28	62

メントールを含まない製剤では、検出し得る量のエストロジェンの皮膚透過は起こらなかった。しかし、メントール含有の2処方剤では、多量のエストロジェン移動が起こった。

皮膚を透過した3種全ての構成成分は、その比率において本質的に、もとの混合組成物と同じである。

実施例3

エトドラック、1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸、非ステロイド系炎症剤、鎮痛剤を含有する製剤を、グリセロール/プロピレングリコールビヒクル中、5%のメントール存在下および非存在下に調製した。該薬剤は、水に難溶であるが、この賦形剤により可溶化され、メントールの存在下における経皮移動において、約3倍の増加を示した。別の試験において、エトドラックの水溶性度は、緩衝液および/またはアルカリ化剤の使用により増加し、ヌードマウス皮膚試験において、さらに大きなメントール増進効果がみられた。

実施例4

17- β -エストラジオール(非水溶性エストロジェン)を含有する親油性賦形剤中、メントールを含有および含有しない製剤では、経皮移動において明らかな差異はみられなかった。しかしながら、親水性賦形剤中に該エストロジェンの水溶性誘導体である17- β -エストラジオール-3-ナトリウムを用いると、メントールを含有する製剤は、ヌードマウス皮膚テストにおいて、明らかに高い透過速度を示した。

実施例5

この実験においては、以下のメントールを含有する製剤および含有しない製剤をオスアルビノラットについて評価した。

成 分	配合量(重量%)	
	A	B
プロプラノロール塩酸塩	18.02	17.98
グリセリン	54.10	63.88
イソプロパノール	17.84	18.14
メントール	10.04	-

前記製剤を円形綿マトリックス片に含浸させた。

各綿片は、直径3cmで、0.3gの試験製剤を含有する。該綿片を被験動物の背中の毛をそった部分に適用し、接着テープで覆う(固定する)。2つの治療群の各群10匹のラットから、異なる時間に、(各ラットに対して)2回、血液試料を得た。

指定の時間における結果は以下のとおりである。なお、各時間での血漿レベルの平均は、2つの被験動物の平均値を表わしている。

時 間 (時)	平均値 (ng/ml)	
	A	B
1	0.8	5.5
2	165.5	6.0
3	140.0	9.5
4	115.5	9.0
6	457.0	4.5
8	491.0	0.8
12	922.0	4.5
16	1317.0	11.5
24	628.0	6.5
32	73.5	1.8